

KU2-0022

世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

協力条約に基づいて公開され国際出願

①

(51) 国際特許分類6

A61K 31/445, 9/70, 47/12

A1

(11) 国際公開番号

WO97/42952

(43) 国際公開日

1997年11月20日(20.11.97)

(21) 国際出願番号

PCT/JP97/01595

(22) 国際出願日

1997年5月13日(13.05.97)

(30) 優先権データ

特願平8/142210

1996年5月13日(13.05.96)

JP

(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, KR, MX, NO, PL, RU, SG, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

久光製薬株式会社

(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)(JP/JP)

〒841 佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地 Saga, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ)

長野英治(CHONO, Hideharu)(JP/JP)

寺原孝明(TERAHARA, Takaaki)(JP/JP)

鈴木達明(SUZUKI, Tatsuaki)(JP/JP)

肥後成人(HIIGO, Naruhito)(JP/JP)

〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号

久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)

(74) 代理人

弁理士 村山みどり(MURAYAMA, Midori)

〒150 東京都渋谷区恵比寿4丁目20-2

恵比寿ガーデンテラス式番館510 Tokyo, (JP)

(54)Title: PERCUTANEOUS TAPE PREPARATION CONTAINING FENTANYL

(54)発明の名称 フェンタニル含有経皮投与テープ製剤

(57) Abstract

A percutaneous tape preparation containing fentanyl or its salt, a pressure-sensitive adhesive and sodium acetate. It is preferable that the salt of fentanyl is fentanyl citrate. This preparation is little irritative to the skin and excellent in the percutaneous permeation of fentanyl and has a high stability even after the passage of time.

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

フェンタニルまたはその塩、粘着剤および酢酸ナトリウムを含有してなるフェンタニル含有経皮投与テープ製剤が開示されている。フェンタニルの塩は、クエン酸フェンタニルであることが好ましい。本発明のテープ製剤は、皮膚刺激性が低く、フェンタニルの皮膚透過性が極めて良好で、経時安定性も優れている。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SD	スーダン		
EE	エストニア			SE	スウェーデン		

明 細 書

フェンタニル含有経皮投与テープ製剤技術分野

- 5 本発明は、フェンタニル（化学名：1-フェネチル-4-N-プロピオニル-アニリノ-ピペリジン）またはその塩を含有し、皮膚透過性が非常に優れ、皮膚刺激性が低い経皮投与テープ製剤に関する。本発明のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤は、効果持続性の麻酔剤や鎮痛剤としての利用が多いに期待される。

10

背景技術

- フェンタニル、特にクエン酸フェンタニルは、鎮痛効果の高い薬物として知られている。しかしながら、本薬物は、手術時及び術後の定速点滴注入には利用されているが、消失半減期が短いため、効果の持続性がなく、癌性疼痛のような比較的長期にわたる疼痛に対しては、
15 有用な投与方法がなかった。

- 米国では、フェンタニル塩基を含む効果持続性のパッチ製剤（商品名：DURAGESIC）が市販されているが、投与部位での刺激性が非常に高いという欠点を有している（ウサギ皮膚一次刺激を示すP I I値は2.2であり、本発明の製剤のP I I値の0.3～0.8に比べて、非常に高値である（下記表3参照））。
- 20 尚、クエン酸フェンタニルを経皮投与テープ製剤として製剤化する試みはなされていたが、クエン酸フェンタニルは非水系基剤への溶解性が乏しいため、非水系基剤に含有させた製剤の皮膚透過性が非常に低く、臨床的に使用することは不可能であった。

25

従って、本発明は、上記のような従来技術の問題点を解決し、皮膚刺激性が低く、フェンタニルの皮膚透過性が極めて良好で、しかも経時安定性であるフェンタニル含有経皮投与テープ製剤を提供することを目的とする。

- 本発明者らは、上記の目的を達成するために、鋭意検討を行った結果、フェンタニルまたはその塩を含有する粘着剤に、酢酸ナトリウムを添加させることにより、皮膚透過性が極めて良好でしかも皮膚刺激性が低い経皮投与テープ製剤を得ることができることを見出し、本発明を完成させた。

発明の開示

即ち、本発明は、フェンタニルまたはその塩、粘着剤および酢酸ナトリウムを含有してなるフェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。

- 10 本発明はまた、フェンタニルまたはその塩0.05～20重量%、粘着剤0.1～98重量%および酢酸ナトリウム0.01～15重量%を含有してなる前記フェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。

本発明はまた、フェンタニルの塩が、クエン酸フェンタニルであることを特徴とする前記フェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。

- 15 本発明はまた、クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比が、(1～5) : (0.5～2.5)であることを特徴とする前記フェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。

- 本発明はまた、クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比が、(3～5) : (1.5～2.5)であることを特徴とする前記フェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。
- 20

本発明はまた、クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比が、2 : 1であることを特徴とする前記フェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。

- 本発明はまた、油脂および／または粘着付与剤を含有する前記フェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。
- 25

本発明はまた、吸収促進剤を含有する前記フェンタニル含有経皮投与テープ製剤である。

本発明はまた、粘着剤が、ポリイソブチレンおよびスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体の2成分を含んでなる前記フェン

タニル含有経皮投与テープ製剤である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明のフェンタニル経皮投与テープ製剤について詳しく説明する。

本発明のフェンタニル経皮投与テープ製剤における薬理活性物質は、フェンタニル自体またはその塩である。フェンタニル塩としては、特に限定されず、無機塩であっても有機塩であってもよく、代表的なフェンタニル塩であるクエン酸塩、塩酸塩、フマル酸塩等を挙げることができる。これらの中でも、クエン酸フェンタニルは特に好ましい。尚、フェンタニルまたはその塩は、単独で用いることもできるが、2種以上を混合して用いてもよい。

また、フェンタニルまたはその塩は、本発明の経皮投与テープ製剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.05～20重量%の量で配合することが好ましい。配合量が0.05重量%未満であると、経皮投与テープ製剤として十分な透過量が得られず、20重量%を越えると、製剤自体の物性に悪影響を及ぼすので好ましくない。

本発明のフェンタニル経皮投与テープ製剤の粘着層に配合される粘着剤は、特に限定されないが、好ましい例として、ポリイソブチレン (PIB)、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体 (SIS) [例えば、シェル化学社製：カリフレックスD-1111、カリフレックスTR-1107、日本合成ゴム社製：JSR5000、JSR-5002、SR5100、日本ゼオン社製：クイントック3421等]、イソpreneゴム、スチレンーブタジエンスチレンブロック共重合体 (SBS) [例えば、シェル化学社製：カリフレックスTR-1101等]、アクリル系ポリマー (2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、エチルアクリレート、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸の少なくとも2種の共重合体、例えばPE-300等 (日本カーバイト社製) 等を挙げることができ、

これらを単独または2種以上を混合して用いることができる。これらの中でも、PIBとSISの2成分を用いることが好ましい。また、その場合、PIBとSISの配合重量比は、1:1~1:4とすることが好ましい。

- 5 粘着剤は、本発明の経皮投与テープ製剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.1~98重量%、さらに0.1~70重量%、特に0.1~50重量%配合することが好ましい。粘着剤の配合量が0.1重量%未満であると、製剤自体の物性が悪くなるため好ましくなく、98重量%を越えると、人体皮膚に対する良好な粘着力が得られないため好ましくない。

- 10 本発明のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤の粘着層には、酢酸ナトリウムを配合することによって、フェンタニルまたはその塩の皮膚透過性が非常に高くなる。酢酸ナトリウムは、粘着層全体の重量に基づいて、0.01~15重量%、さらに0.01~10重量%、特に
- 15 0.01~5重量%配合することが好ましい。酢酸ナトリウムの配合量が0.01重量%未満になると、皮膚透過性を著しく向上させるという効果が十分得られず、15重量%を越えると、皮膚への刺激性が強くなるので好ましくない。

- フェンタニル塩がクエン酸フェンタニルの場合には、クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比は、(1~5):(0.5~2.5)、好ましくは、(3~5):(1.5~2.5)、特に好ましくは、2:1の場合に、物性及び皮膚透過性の面で最大の効果が得られる。この配合比より酢酸ナトリウムの重量が少ないと急激に薬物皮膚透過性が低下し、この配合比より酢酸ナトリウムの重量が多いと不均一な
- 20 製剤となり、付着性等の物性が悪くなるので好ましくない。

25 尚、粘着剤の粘着性は低いので、製剤に粘着性を付与するために、製剤の粘着層に、粘着付与剤を配合することができる。粘着付与剤としては、ポリテルペン樹脂系、石油樹脂系、ロジン系、ロジンエステル系、油溶性フェノール樹脂系の粘着付与剤等を好ましい例として挙

げることができる。これらの具体例としては、商品名で、クリアロン P-105、フォーラル105、アルコンP-100、KE-311、KE-100、スーパーエステルS-100、タマノル521、YSレジン75、KR-610を挙げることができる。

- 5 粘着付与剤は、本発明の製剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.1～70重量%、さらに5～50重量%、特に10～35重量%の量で配合されることが好ましい。

また、本発明の経皮投与テープ製剤の加工性の向上や粘着性の調整のために、粘着層に油脂を軟化剤として配合することもできる。油脂
10 としては、例えば、流動パラフィン、スクワラン、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ラッカセイ油等が好ましく、特に流動パラフィンは好ましい。

- 油脂は、本発明の製剤の粘着層全体の重量に基づいて、1～70重量%、さらに10～60重量%、特に20～50重量%の量で配合
15 されることが好ましい。

また、本発明の製剤の粘着層には、必要に応じて吸収促進剤を配合することもできる。吸収促進剤としては、皮膚での吸収促進作用が認められている化合物であればいずれのものでもよく、例えば炭素鎖数
20 6～20の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテルを挙げることができる。さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、アゾン(Azone)またはその誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート系、ポリエチレングリ
25 コール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系、ショ糖脂肪酸エステル類等を挙げることができる。具体的には、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチル

アルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60（硬化ヒマシ油）、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン（以下、「ピロチオデカン」と略記する。）が好ましく、特に、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、サリチル酸エチレングリコール、ピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は、本発明の製剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.01~20重量%、さらに0.1~10重量%、特に0.5~5重量%の量で配合されることが好ましい。吸収促進剤の配合量が20重量%を越えると、発赤、浮腫等の皮膚への刺激性が認められ、0.01重量%未満であると吸収促進剤の配合の効果が得られないので好ましくない。

さらに、本発明のテープ製剤において、皮膚から発生した汗等の水性成分を吸収させるために、必要に応じて親水性ポリマーを配合することもできる。親水性ポリマーとしては、例えば、軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体（カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMCNa）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC））、デンプン誘導体（プルラン）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、酢酸ビニル（VA）、

カルボキシビニルポリマー（CVP）、エチル酢酸ビニル（EVA）、
オイドラギット、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ソーダ、
ポリイソブチレン無水マレイン酸共重合体、アルギン酸、アルギン酸
ナトリウム、カラギーナン、アラビアゴム、トラガント、カラヤゴム、
5 ポリビニルメタクリレートが好ましく、特に軽質無水ケイ酸、セルロ
ース誘導体（CMCNa、HPMC、HPC、MC）、オイドラギッ
トが好ましい。

親水性ポリマーは、本発明の経皮投与テープ製剤の粘着層全体の重
量に基づいて、0.1～20重量%、特に0.5～10重量%配合する
10 ことが好ましい。

また、本発明の製剤の粘着層には、所望により架橋剤、防腐剤、抗
酸化剤等のその他の成分を配合することができる。

架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ア
ルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート
15 化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または
金属化合物等の無機系架橋剤が好ましい。防腐剤としては、パラオキ
シ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香
酸ブチル等が好ましい。酸化剤としては、トコフェロールおよびそ
のエステル誘導体、アスコルビン酸、ステアリン酸エステル、ノルジ
20 ヒトログアレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチ
ルヒドロキシアニソール（BHA）等が好ましい。

尚、本発明のテープ製剤の粘着層は、非水系の基剤からなることが
好ましく、非水系の基剤とすることにより本発明の効果を有効に得る
ことができる。

25 上記のような組成を有する粘着層は、いずれの方法によっても製造
することができる。例えば、溶剤法により製造する場合には、配合さ
れるポリマーの有機溶剤溶液に、他の成分を添加、攪拌後、支持体に
伸展し、乾燥させて本製剤を得ることができる。また、配合されるポ
リマーがホットメルト法により塗工可能であるものである場合には、

高温でポリマー成分を溶解させた後、他の成分を添加し、攪拌し、支持体に伸展して本製剤を得ることができる。

また、本発明のテープ製剤は、粘着層が上記のような組成から構成されるものであれば、その他の層やそれらを構成する成分は、特に限定されず、いずれの層から構成されるものであってもよい。例えば、
5 本発明の経皮投与テープ製剤は、粘着層の他、それを支持する支持体層、粘着層上に設けられる剥離ライナー層等から成ることができる。

支持体層は、例えば、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、
10 ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、紙、アルミニウムシート等またはそれらの複合素材からなることができる。

本発明の経皮投与テープ製剤によれば、フェンタニルまたはその塩が皮膚を經由し持続的に吸収されるため、麻薬性鎮痛剤の経口投与が困難な患者にとって、疼痛緩和の有力な手段となる。また侵襲的な投与
15 方法である持続皮下投与方法に比して、非侵襲的に投与することができ、患者の負担も軽減することができる。また、投与量についても、製剤を裁断すること等により、患者の症状、年齢、体重、性別等に応じて、容易に調節することができる。

20 実施例

以下、実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例中、「%」
とあるものは、特に断らない限り、「重量%」を意味するものである。

25 実施例 1

酢酸ナトリウム	2.5%
アクリル系ポリマー (PE-300)	88.5%
トルエンジイソシアネート	1.0%
ピロチオデカン	3.0%

クエン酸フェンタニル 5.0%

全 量 100%

これらの組成中、酢酸ナトリウム、ピロチオデカンとクエン酸フェンタニルをエタノールに加え、室温で攪拌溶解させた後、アクリル系ポリマー酢酸エチル溶液とトルエンジイソシアネートを添加攪拌し、ポリエチレンテレフタレートフィルム（PET）（30 μ m）に伸展し、90℃で15分間熱架橋させ、50 μ mの粘着層を得て、常法により本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

10 実施例2

酢酸ナトリウム	1.5%
ピロチオデカン	3.0%
流動パラフィン	38.0%
ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	29.5%
ポリイソブチレン	7.5%
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	16.5%
抗酸化剤（BHT）	0.5%
珪酸アルミニウム	0.5%
クエン酸フェンタニル	3.0%

全 量 100%

これらの組成中、酢酸ナトリウム、ピロチオデカン、クエン酸フェンタニル以外の成分を180℃で溶解混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム（30 μ m）に粘着層が100 μ mとなるように伸展し、常法により本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

実施例3

酢酸ナトリウム	2.5%
ピロチオデカン	3.0%

	流動パラフィン	39.5%
	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	21.7%
	ポリイソブチレン	6.8%
	スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体	20.4%
5	抗酸化剤 (BHT)	0.5%
	珪酸アルミニウム	0.6%
	クエン酸フェンタニル	5.0%

	全 量	100%
--	-----	------

- 10 これらの組成中、酢酸ナトリウム、ピロチオデカン、クエン酸フェンタニル以外の成分を180℃で溶解混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム(30μm)に粘着層が100μmとなるように伸展し、常法により本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

15 実施例4

	酢酸ナトリウム	2.5%
	流動パラフィン	12.5%
	油溶性フェノール樹脂系粘着付与剤	39.5%
	ポリイソブチレン	7.5%
20	スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体	30.5%
	抗酸化剤 (BHT)	0.5%
	ラウリルアルコール	2.0%
	クエン酸フェンタニル	5.0%

25	全 量	100%
----	-----	------

- これらの組成中、ラウリルアルコール、酢酸ナトリウム、クエン酸フェンタニル以外の成分を180℃で溶解混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム(30μm)に粘着層が100μmとなるように伸展し、常法により本発明の経皮

投与テープ製剤を得た。

実施例 5

	酢酸ナトリウム	1.5%
	クロタミトン	3%
5	流動パラフィン	38.5%
	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	29.5%
	ポリイソブチレン	7.5%
	スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	16.5%
	抗酸化剤 (BHT)	0.5%
10	クエン酸フェンタニル	3.0%

	全 量	100%

これらの組成中、酢酸ナトリウム、クロタミトン、クエン酸フェンタニルおよび流動パラフィンを80℃で攪拌溶解させた後、あらかじめスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、ポリテルペン樹脂系粘着付与剤および抗酸化剤を溶解させたシクロヘキサン溶液と混合し、PET (30 μm) 上に伸展し、85℃で30分間乾燥し、50 μmの粘着層を得て、常法により本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

20 実施例 6

	酢酸ナトリウム	2.5%
	流動パラフィン	35.0%
	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	25.5%
	ポリイソブチレン	7.0%
25	スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	24.0%
	抗酸化剤 (BHT)	0.5%
	珪酸アルミニウム	0.5%
	フェンタニル	5.0%

全 量

100%

- これらの組成中、酢酸ナトリウム、フェンタニル以外の成分を180℃で溶解混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム(30μm)に粘着層が100μmとなるように伸展し、常法により本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

実施例7

	酢酸ナトリウム	0.5%
	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	29.0%
10	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	42.1%
	ポリイソブチレン	7.0%
	スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	16.4%
	抗酸化剤(BHT)	0.5%
	珪酸アルミニウム	0.5%
15	クエン酸フェンタニル	1.0%

全 量

100%

- 上記組成(クエン酸フェンタニル:酢酸ナトリウム=2:1)を用い、実施例2と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

実施例8

	酢酸ナトリウム	1.5%
	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	28.9%
25	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	41.5%
	ポリイソブチレン	6.9%
	スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	16.2%
	抗酸化剤(BHT)	0.5%
	珪酸アルミニウム	0.5%

クエン酸フェンタニル 1.0%

全 量

100%

- 上記組成（クエン酸フェンタニル：酢酸ナトリウム＝2：3）を用
5 い、実施例2と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得
た。

実施例9

	酢酸ナトリウム	2.5%
	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	28.7%
10	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	41.0%
	ポリイソブチレン	6.8%
	スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	16.0%
	抗酸化剤（BHT）	0.5%
	珪酸アルミニウム	0.5%
15	クエン酸フェンタニル	1.0%

全 量

100%

- 上記組成（クエン酸フェンタニル：酢酸ナトリウム＝2：5）を用
20 い、実施例2と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得
た。

実施例10

	酢酸ナトリウム	0.5%
	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	28.7%
25	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	41.0%
	ポリイソブチレン	6.8%
	スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	16.0%
	抗酸化剤（BHT）	0.5%

珪酸アルミニウム	0.5%
クエン酸フェンタニル	3.0%

全 量	100%
-----	------

- 5 上記組成（クエン酸フェンタニル：酢酸ナトリウム＝6：1）を用い、実施例2と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

実施例 1 1

	酢酸ナトリウム	1.5%
10	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	28.5%
	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	40.5%
	ポリイソブチレン	6.8%
	スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	15.7%
15	抗酸化剤（BHT）	0.5%
	珪酸アルミニウム	0.5%
	クエン酸フェンタニル	3.0%

全 量	100%
-----	------

- 20 上記組成（クエン酸フェンタニル：酢酸ナトリウム＝2：1）を用い、実施例2と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

実施例 1 2

	酢酸ナトリウム	2.5%
25	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	28.2%
	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	40.0%
	ポリイソブチレン	6.7%
	スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	15.6%

抗酸化剤（BHT）	0.5%
珪酸アルミニウム	0.5%
クエン酸フェンタニル	3.0%

5 全量 100%

上記組成（クエン酸フェンタニル：酢酸ナトリウム＝6：5）を用い、実施例2と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

实施例 13

10	酢酸ナトリウム	0.5%
	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	28.2%
	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	40.0%
	ポリイソブチレン	6.7%
15	スチレンーイソプレナースチレンブロック共重合体	15.6%
	抗酸化剤（BHT）	0.5%
	珪酸アルミニウム	0.5%
	クエン酸フェンタニル	5.0%

20 全 量 100%

上記組成（クエン酸フェンタニル：酢酸ナトリウム＝１０：１）を用い、実施例２と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

实施例 14

25	酢酸ナトリウム	1.5%
	ピロチオデカン	3.0%
	流動パラフィン	28.2%
	ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	39.5%
	ポリイソブチレン	6.5%

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	15.3%
抗酸化剤 (BHT)	0.5%
珪酸アルミニウム	0.5%
クエン酸フェンタニル	5.0%

5 -----

全 量 100%

上記組成 (クエン酸フェンタニル : 酢酸ナトリウム = 10 : 3) を用い、実施例 2 と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

10 実施例 15

酢酸ナトリウム	2.5%
ピロチオデカン	3.0%
流動パラフィン	28.0%
ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	38.9%
15 ポリイソブチレン	6.5%
スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	15.1%
抗酸化剤 (BHT)	0.5%
珪酸アルミニウム	0.5%
クエン酸フェンタニル	5.0%

20 -----

全 量 100%

上記組成 (クエン酸フェンタニル : 酢酸ナトリウム = 2 : 1) を用い、実施例 2 と同様の方法により、本発明の経皮投与テープ製剤を得た。

25 比較例 1 ~ 5

比較例 1 ~ 5 はそれぞれ、実施例 1 ~ 5 の各実施例に対応しており、実施例 1 ~ 5 において用いられた酢酸ナトリウムを配合しないこと以外は、同様にして経皮投与テープ製剤を得た。

試験例 1

(In vitro 皮膚透過試験)

実施例 1～5、実施例 7～15 及び比較例 1～5 にて得られた各経皮投与製剤について、ヘアレスマウス皮膚を用いる in vitro での皮膚透過試験により評価を行った。

- 5 ヘアレスマウス (6～9 週令) の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取り除き、真皮側がレセプター層となるように、37℃ の水をレセプター層の外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に実施例 1～5、実施例 7～15 及び比較例 1～5 で得られた各経皮投与テープ製剤を貼付し、レセプター層に生理食塩水を用い 5 ml/時間の速度で 1 時間毎に 24 時間までサンプリングを行
- 10 った。その後、1 時間毎の流量を正確に測定し、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間当たりの透過速度を下記式により算出し、定常状態での透過速度を求めた。結果を表 1 に示す。

15 透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) = (薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) \times 流量 (ml)) / 製剤の適用面積 (cm^2)

表 1

20 皮膚透過速度
($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)

25	実施例 1	15.5
	実施例 2	25.3
	実施例 3	36.8
	実施例 4	35.2
	実施例 5	22.3
	実施例 7	8.8
	実施例 8	8.2
	実施例 9	7.6

	実施例 10	9.4
	実施例 11	22.2
	実施例 12	20.5
	実施例 13	12.2
5	実施例 14	29.4
	実施例 15	35.8

	比較例 1	1.2
	比較例 2	1.0
10	比較例 3	1.2
	比較例 4	1.5
	比較例 5	1.1

表 2 から明らかなように、実施例 1～5、7～15 において得られた経皮投与テープ製剤は、比較例 1～5 において得られた経皮投与テープ製剤に比べて、皮膚透過速度が速い。

特に、クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合割合が、(3～5) : (1.5～2.5) である実施例 1～5、実施例 7、11、12、14、15 の経皮投与テープ製剤は、皮膚透過速度が非常に速いことが判明した。

中でも、クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合割合が 2 : 1 である実施例 1～5、実施例 11 および実施例 15 の経皮投与テープ製剤は、皮膚透過速度が非常に速いことが判明した。

試験例 2

25 (ウサギ皮膚一次刺激性試験)

実施例 1～5 で得られた各経皮投与製剤について、ウサギ皮膚を用いる in vivo で的一次刺激性試験により評価を行った。

実施例 1～5 で得られた各経皮投与テープ製剤を貼付し、貼付後 24 および 48 時間の紅斑と浮腫について、表 2 に示す皮膚刺激判定基

準に従い判定を行い、得られた両スコアの合計を各時間の刺激スコアとした。さらに、各時間の刺激スコアの平均値を、P I I 値とした。また、比較対照群として日局絆創膏および米国市販品 (DURAGESIC) を用いた。結果を表3に示す。

5

表2

皮膚刺激判定基準

スコア	-----	
	紅斑	浮腫
10	-----	
0	紅斑なし	浮腫なし
1	極軽度の紅斑	極軽度の浮腫
2	明かな紅斑	明かな浮腫
3	中等度から強い紅斑	中等度から強い浮腫
15	4	鮮紅色の強い紅斑 強い浮腫

表3

20

皮膚刺激性
(P I I 値)

25

実施例 1	0.5
実施例 2	0.7
実施例 3	0.5
実施例 4	0.7
実施例 5	0.3

日局絆創膏	0.3

DURAGESIC

米国市販品

2.2*

5 * : F D A 申請資料より抜粋

表2に示されるように、実施例1～5の経皮投与テープ製剤は、従来品（DURAGESIC）に比べて皮膚刺激性が非常に低く、刺激が少ない日局絆創膏と同程度の皮膚刺激性であることが判明した。

10 産業上の利用の可能性

本発明によれば、従来技術ではなし得なかった低刺激性で皮膚透過性に優れたフェンタニルまたはその塩の経皮投与製剤化が可能になる。

15 即ち、本発明のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤を用いることにより、長時間にわたってフェンタニルまたはその塩を生体内に送達することができ、フェンタニルまたはその塩の薬理効果を有効に、しかも持続的に利用することが可能になる。

従って、本発明のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤は、麻酔性鎮痛剤の経口投与が困難な患者にとって、疼痛緩和の有力な手段となり得る。

20

請 求 の 範 囲

1. フェンタニルまたはその塩、粘着剤および酢酸ナトリウムを含有してなるフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
- 5 2. フェンタニルまたはその塩0.05～20重量%、粘着剤0.1～98重量%および酢酸ナトリウム0.01～15重量%を含有してなる請求の範囲第1項に記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
- 10 3. フェンタニルの塩が、クエン酸フェンタニルであることを特徴とする請求の範囲第1項または第2項に記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
4. クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比が、(1～5) : (0.5～2.5)であることを特徴とする請求の範囲第3項に記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
- 15 5. クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比が、(3～5) : (1.5～2.5)であることを特徴とする請求の範囲第3項に記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
6. クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比が、2 : 1であることを特徴とする請求の範囲第3項に記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
- 20 7. 油脂および／または粘着付与剤を含有する請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
8. 吸収促進剤を含有する請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。
- 25 9. 粘着剤が、ポリイソブチレンおよびスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体の2成分を含んでなる請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載のフェンタニル含有経皮投与テープ製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/445, A61K9/70, A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/445, A61K9/70, A61K47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-99719, A (Lead Chemical Co., Ltd.), March 31, 1992 (31. 03. 92) (Family: none)	1 - 9
A	JP, 4-321624, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), November 11, 1992 (11. 11. 92) (Family: none)	1 - 9
A	JP, 6-40947, A (K.K. TTS Gijutsu Kenkyusho), February 15, 1994 (15. 02. 94) (Family: none)	1 - 9
A	JP, 62-126119, A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), June 8, 1987 (08. 06. 87) & EP, 225005, A1	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 14, 1997 (14. 07. 97)

Date of mailing of the international search report

July 23, 1997 (23. 07. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/445, A61K9/70, A61K47/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/445, A61K9/70, A61K47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 4-99719, A (リードケミカル株式会社), 31. 3月, 1992 (31. 03. 92) (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 4-321624, A (久光製薬株式会社), 11. 11月, 1992 (11. 11. 92) (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 6-40947, A (株式会社ティ・ティ・エス技術研究所), 15. 2月, 1994 (15. 02. 94) (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 62-126119, A (日東電気工業株式会社), 08. 6月, 1987 (08. 06. 87) & EP, 225005, A1	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 07. 97

国際調査報告の発送日

23.07.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

印

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.